Ferdowsi University of Mashhad

Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics

Page Journal: mechanic-ferdowsi.um.ac.ir

Society of Manufacturing Engineering of Iran

Using New Friction Models to Investigate the Mechanical Properties of Liver Cancer Tissue Atomic Force*

Research Article

Moein Taheri[1], Zahra Sadat Eghdami[2]

DOI: 10.22067/jacsm.2024.87206.1245

Abstract *Today, liver cancer ranks sixth among cancers and ranks fourth among the causes of death. Examining the condition of the body and early recognition of this disease can be effective in its control and treatment. Examining the mechanical properties of the liver tissue and studying its Young's modulus will identify the health status of the tissue and the patient. In this research, Young's modulus has been theoretically calculated using slab friction models, reset integration, and Bleiman and Sorin models. Also, using atomic force microscope, this modulus has been extracted experimentally. Comparison of theoretical and experimental modules obtained will have similar results. According to the examination of texture and relationships at the nano level, the second model of Billman and Sorin is more accurate due to the smaller range of changes and the more complex equation. Therefore, it is suggested to use the second model of Billman and Sorin in future researches.*

Key Words Liver cancer tissue, Dahl friction model, Reset integration, Bleiman and Sorin friction models, Atomic force microscope.

1- Introduction

Excessive growth of liver cells leads to the formation of a mass in the upper and right part of the abdomen and causes liver cancer. Today, with the increase in the incidence of this disease, this cancer is named as the sixth most common cancer and the fourth cause of death due to cancer. Primary liver cancer originates from the cells and tissues of the liver. Consequently, investigating and studying the properties of these areas will identify the condition of the tissue. The use of atomic force microscope with the approach of moving nanoparticles plays an important role in extracting the mechanical properties of tissues and nanoparticles. Choosing suitable friction models to calculate the force and depth of penetration in scanning by an atomic force microscope will increase the accuracy and precision of the experiments. Therefore, various investigations have been conducted all over the world to assess the mechanical properties of different tissues using the friction model. Moreover, some research has been performed to examine the used model and compare the friction models. The present research aimed to investigate the liver cancer tissue in order to identify its mechanical properties by the Young's modulus. In this study, slab friction models, reset integration, and Bliman and Sorine models are used exclusively. Young's modulus was first extracted experimentally using the atomic force microscope nano tool. Finally, the results of theoretical simulations were compared with experimental diagrams. As a result of comparing and matching these two groups of graphs, Young's modulus of liver cancer tissue was determined. The innovation of the current research is the use of different friction models for the first time in investigating the mechanical properties of liver cancer tissue and extracting its Young's modulus.

2- Modeling

In this section, the governing equations of some of the different friction models available in the articles are reviewed and explained, and their relationships and applications are explained. The models used in this study were four Dahl models, reset integration, and Bliman and Sorine models. Following examining their governing relationships, the Bliman and Sorine model had the best effect on the obtained results. The equation of this model is as follows [1-4]:

$$A = \begin{pmatrix} -1/(\eta\varepsilon_f) & 0 \\ 0 & -1/(\varepsilon_f) \end{pmatrix} \tag{1}$$

*Manuscript received: December 21, 2023. Revised, February 20, 2024 , Accepted, March 23, 2024.

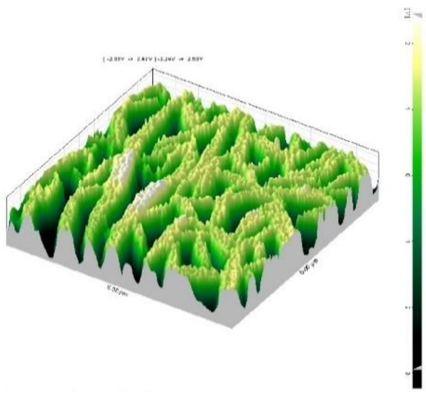
[1] Corresponding author: Associate Professor, Department of Manufacturing Engineering, Faculty of Engineering, Arak University, Arak, Iran. **Email:** m-taheri@araku.ac.ir

[2] Phd student, Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Arak University, Arak, Iran

$$B = \begin{pmatrix} f_1/(\eta\varepsilon_f) \\ f_2/(\varepsilon_f) \end{pmatrix} \quad and \ C = (1 \ \ 1), \qquad (2)$$

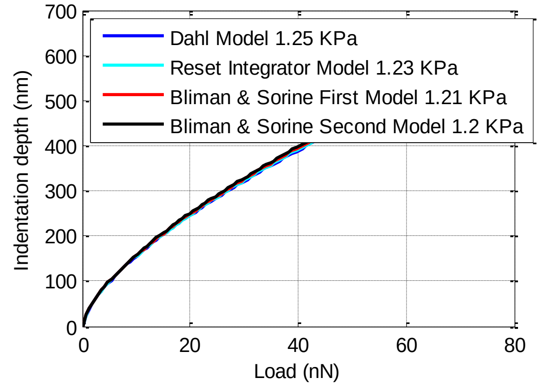
3- Experimental studies

In order to obtain the mechanical properties of the liver cancer tissue, investigations have been performed by scanning with a force microscope. Examination of tissue using atomic force microscope requires preparation of cancerous tissue or its culture. The tissue separated from the body, after being placed and cut to the desired dimensions, is placed in paraffin preservative solutions. Afterwards, the tissue is dried and placed on a slide. Topographic images of the tissues are extracted by the software associated with the device.

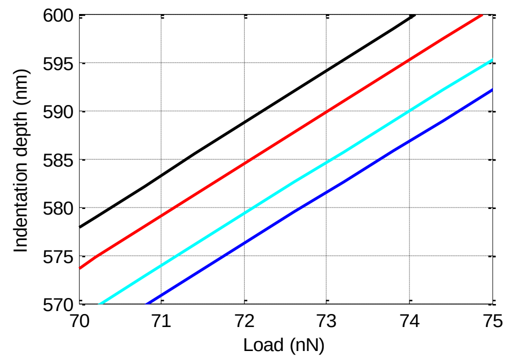


3D image

Figure 1. Topography recorded by atomic force microscope



(a) Plot of penetration depth in terms of force



(b) Partial comparison of graphs

Figure 2. Comparison of force-penetration depth theory diagrams

4- Conclusion

In this article, the range of Young's modulus of liver cancer tissue was investigated using atomic force microscopy by four slab friction models, reset integration, and Bliman and Sorine models. In this research, the module obtained from the experimental technique and the theoretical methods were compared. The results showed that the comparison of Young's modulus values experimentally and using the second model of Bliman and Sorine had a closer range to each other. Therefore, the average Young's modulus is predicted to be 1.2 kPa. In Figure 2, using reference [5], the correctness of the research can be seen. According to this diagram, the obtained Young's modulus is close to the previous researches.

Understanding the mechanical properties of cancerous tissues can be effective in preventing and controlling the proliferation process. The use of atomic force microscope and various friction models calculates the Young's modulus of the tissue with the closest and least damage. In this research, liver cancer tissue was evaluated using atomic force microscopy, slab friction models, reset integration, and Bliman and Sorine models.

The main purpose of this research was to investigate the effectiveness of friction models used in the force and depth of liver cancer tissue penetration. In this research, Young's modulus was theoretically calculated at the nanoscale due to the measurement of modulus using atomic force microscope. Among the methods used, the model obtained using the Bliman and Sorine model was more accurate than others. The minimum and maximum differences in the Bliman and Sorine model had a smaller value and a tighter tolerance than others. Furthermore, by comparing the graphs governing all four models and paying attention to equation 2, it can be seen that this equation is more complicated. Nanoscale studies require more complexity due to the importance of surface to volume. Therefore, using a model with the complexity of relationships, followed by higher accuracy, will extract a more desirable module.

علوم کاربردی و محاسباتی در مکانیک

http://mechanic-ferdowsi.um.ac.ir

استفاده از مدل‌های اصطکاکی نوین به منظور بررسی خواص مکانیکی بافت سرطانی کبد*

مقاله پژوهشی

معین طاهری(۱)

زهرا سادات اقدامی(۲)

DOI: 10.22067/jacsm.2024.87206.1245

چکیده *امروزه سرطان کبد جایگاه ششم در میان سرطان ها و رتبه چهارم از علل مرگ و میر را به خود اختصاص داده است. بررسی وضعیت بدن و شناخت زودهنگام این بیماری می‌توانند در کنترل و درمان آن مؤثر باشد. بررسی خواص مکانیکی بافت کبد و مطالعه مدول یانگ آن موجب شناسایی وضعیت سلامت بافت و بیمار خواهد شد. در این پژوهش با استفاده از مدل‌های اصطکاکی دال، انتگرال‌گیری بازنشانی و مدل‌های بلیمن و سورین، به محاسبه مدول یانگ به صورت تئوری پرداخته شده است. همچنین با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی این مدول به صورت تجربی استخراج شده است. مقایسه مدل‌های تئوری و تجربی به دست آمده، نتایجی نزدیک به هم خواهد داشت. با توجه به بررسی بافت و روابط در سطح نانو، مدل دوم بیلمن و سورین به دلیل کمتر بودن دامنه تغییرات و معادلات پیچیده‌تر، از دقت بالاتری برخوردار است. بنابراین استفاده از مدل دوم بیلمن و سورین در پژوهش‌های آتی پیشهاد می‌شود.*

واژه‌های کلیدی بافت سرطانی کبد، مدل اصطکاکی دال، انتگرال‌گیری بازنشانی، مدل‌های اصطکاکی بلیمن و سورین، میکروسکوپ نیروی اتمی.

مقدمه

رشد بی‌رویه سلول‌های کبدی منجر به ایجاد توده‌ای در قسمت فوقانی و راست شکم شده و موجب پیدایش سرطان کبد خواهد شد. امروزه با افزایش میزان ابتلا به این بیماری، از این سرطان به‌عنوان ششمین سرطان شایع و چهارمین علت مرگ براثر سرطان نام برده می‌شود. با توجه به آغاز سرطان اولیه کبد در سلول‌ها و بافت‌های کبد، بررسی و مطالعه خواص این نواحی موجب شناسایی وضعیت بافت خواهد شد. استفاده از ابزار میکروسکوپ نیروی اتمی (Atomic force microscopy(AFM)) با رویکرد جابه‌جایی نانوذرات (Nanomanipulation)، در استخراج خواص مکانیکی بافت‌ها و نانوذرات، نقش مهمی دارد. انتخاب مدل‌های اصطکاکی مناسب به جهت محاسبه نیرو و عمق نفوذ هنگام روبش با میکروسکوپ نیروی اتمی، موجب افزایش صحت و دقت آزمایش‌ها خواهد شد.

بنابراین در سراسر دنیا بررسی‌های مختلفی با هدف بررسی خواص مکانیکی بافت‌های مختلف و استفاده از مدل اصطکاکی انجام شده است. همچنین برخی پژوهش‌ها در جهت بررسی مدل مورد استفاده و مقایسه مدل‌های اصطکاکی صورت گرفته‌اند.

انجام آزمایش با میکروسکوپ نیروی اتمی بر روی نمونه‌های بیولوژیکی به جهت مشخص کردن اثر بیوفیزیکی پیشرفت سرطان در جستجوی نشانگرهای زیستی بدون برچسب بیماری جایگاه چشم‌گیری پیدا کرده است. زملا و همکاران در این بررسی، تأکید ویژه‌ای بر این خواص مشتق‌شده از میکروسکوپ نیروی اتمی سلول‌های مرجع و سرطانی را با استفاده از همه

* تاریخ دریافت مقاله ۱۴۰۲/۹/۳۰ و تاریخ پذیرش آن ۱۴۰۳/۱/۱۴ می‌باشد.

(۱) نویسندهٔ مسئول، دانشیار، گروه مهندسی ساخت و تولید، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

(۲) کارشناسی ارشد، گروه مهندسی ساخت و تولید، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

Email: m-taheri@araku.ac.ir

عملکردها از اندازه‌گیری تغییرشکل‌پذیری سلولی تا کمی‌سازی نیروهای برهم‌کنش در سطوح تک‌مولکولی و تک‌سلولی مقایسه کرده‌اند. تا به امروز، میکروسکوپ نیروی اتمی می‌تواند برای دستیابی به درک بهتر فرایندها و مکانیسم‌های مرتبط با سرطان استفاده شود که می‌تواند بیشتر برای طراحی سنجش‌های بالینی با وضوح بالا به روش کمی مورد استفاده قرار گیرد [1].

میکروسکوپ نیروی اتمی به طور گسترده‌ای برای مطالعه نمونه‌های بیولوژیکی از جمله تصویربرداری، می‌تواند تغییرات مورفولوژیکی سلول‌های ناشی از داروها را بررسی کند. پیلت و همکاران به تمرکز بر روی مجموعه‌ای از نتایج با هدف ارزیابی اثرات داروها در مقیاس نانو، توسط AFM پرداخته‌اند. مطالعات روی مخمر، باکتری‌ها و سلول‌های پستانداران انجام شده است. در نتیجه این پژوهش می‌توان درک بهتر مکانیسم اثر دارو به کمک AFM را مشاهده کرد. اهمیت این بررسی علاقه فناوری‌های AFM را برای فارماکولوژی افزایش می‌دهد. کاربردهای بررسی‌شده از میکروبیولوژی تا سرطان‌شناسی را شامل می‌شود [2].

کیم و همکاران به بررسی سلول‌های طبیعی THLE-2 و سلول‌های سرطانی HepG2 کبد انسان با استفاده از آزمایش‌های فرورفتگی میکروسکوپ نیروی اتمی و مدل هرتز پرداخته‌اند. خصوصیات مکانیکی سلول‌ها به‌عنوان یک ابزار تشخیصی کمی معرفی شده است. نتایج نشان داده است که سلول‌های THLE مدول الاستیک بالاتری نسبت به سلول‌های HepG2 دارند و این تفاوت زمانی که از نوک مخروطی استفاده شد معنی‌دارتر بوده است [3].

ویژگی‌های نانومکانیکی بافت‌های سرطان کبد و ارتباط آن‌ها با توسعه سلول‌های سرطان کبد توسط تیان و همکاران بررسی‌شده است. همچنین با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی نوع فرورفتگی (indentation-type atomic force microscopy (IT-AFM))، کم‌ترین پیک الاستیسیته (lowest elasticity peak (LEP)) در توزیع مدول یانگ بافت‌های سرطان کبد، نشان داده شده است. نتایج نشان داده است که پروفایل‌های مکانیکی بافت‌های سرطان کبد به طور مستقیم با پیشرفت تومور متفاوت است، و یک پلتفرم اضافی برای تشخیص آینده اچ. سی. سی. فراهم خواهد کرد [4].

بررسی بافت و مطالعه خواص مکانیکی آن، بستری برای تشخیص زودهنگام سرطان و به دنبال آن شناسایی روش‌های درمان می‌باشد. به همین جهت طاهری و همکاران در این پژوهش با استفاده از سه نوع تیرک با هندسه‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری میکروسکوپ نیروی اتمی، مدول یانگ بافت سرطانی کبد در محدوده ۸۰۰ تا ۱۵۰۰ پاسکال به دست آورده‌اند. همچنین محدوده مدول یانگ برای هر سه نوع تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی با استفاده از مدل تماسی هرتز، شبیه‌سازی شده است. مقدار مدول یانگ به دست آمده ناشی از مقایسه نتایج کار تجربی و شبیه‌سازی‌های تئوری با هم مقایسه بوده‌اند [5].

هووارت و همکاران ببا الاستوگرافی رزونانس غیر مغناطیسی بر روی کبد، میانگین کشش ۲/۲۴±۰/۲۳ کیلو پاسکال در ۱۱ بیمار بدون فیبروز و ۲/۵۶±۰/۲۴ کیلو پاسکال در چهار بیمار با فیبروز قابل توجه (F2-F3) به دست آورده‌اند [6].

برنال و همکاران نیز با بررسی کبد انسان و خواص مکانیکی آن، مقادیر مدول برشی آن را ۳۷۰۰ پاسکال به دست آورده‌اند [7].

زارعی و همکاران جابه‌جایی و سرعت نانوذرات در فضای دوبعدی با استفاده از سه مدل اصطکاک اصلی کولمب، اچ.کا. و لاگره را در فاز دوم دست‌کاری نانوذرات مورد بررسی قرار داده‌اند. نتایج نشان می‌دهد که حداکثر سرعت و جابه‌جایی با استفاده از مدل اصطکاک لاگره و حداقل مقادیر در مدل کولمب به دست آمده است. همچنین با افزایش شعاع ذرات، جابه‌جایی و سرعت کاهش یافته است. این اثر حتی بدون در نظر گرفتن ضریب اصطکاک ایجاد می‌شود. به همین ترتیب با توجه به صحت و اعتبار، مدل کولمب، کمترین دقت و لاگره دقیق‌ترین و مدل اچ.کا. بین این دو مدل قرار گرفته است [8].

چن و همکاران فرمول نظری فوق روانکاری را مورد بررسی قرار داده‌اند و ضریب اصطکاک را بر اساس میکروسکوپ نیروی اتمی اندازه‌گیری کرده‌اند. در این بررسی طول، عرض و ضخامت تیرک به ترتیب ۵۰، ۳۵ و ۰/۶ میکرومتر است. ارتفاع نوک ۲۳ میکرومتر است. وضوح اندازه‌گیری می‌تواند تحت حداکثر نیروی طبیعی به ۷/۱ × ۱۰−۶ برسد. علاوه بر این، کاوشگر AFM برای اندازه‌گیری سوپر روانکاری بین لایه‌های گرافن استفاده شد. ضریب اصطکاک ۰/۰۰۱۳۹ زیر ۸۵۳/۰۸ nN به دست آمده است [9].

کومار به مطالعه سرطان، یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر در سراسر جهان پرداخته است. هنگامی که این وضعیت ظاهر می‌شود، سلول‌های سرطانی رشد می‌کنند خواص غیر طبیعی، مانند توانایی تکثیر مداوم و ایجاد متاستاز، پدیدار خواهد شد. بررسی ویژگی‌های فیزیکی مانند سختی و مدول یانگ، می‌توانند احتمال بدخیم بودن سلول‌ها را مشخص کنند. در نتیجه چندین رویکرد برای بررسی بافت و سلول وجود دارد که میکروسکوپ نیروی اتمی به‌عنوان یک ابزار با وضوح بسیار بالا برای تجزیه و تحلیل مورفولوژی یک نمونه استفاده شده و به‌طور کمی ویژگی‌های مکانیکی آن را تا سطح اتمی ارزیابی کرده است [10].

طاهری با بررسی منیپولیشن ذرات بیولوژیکی و شبیه‌سازی و مدل‌سازی آن‌ها، نیرو و زمان بحرانی را با استفاده از مدل تماسی جی.کا.آر در ذرات پلاکت و دی.ان.ای. محاسبه کرده است. وی مدول یانگ سلول سرطانی معده را با استفاده از فرایند منیپولیشن مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی استخراج کرده است. بررسی نتایج حاکی از شروع حرکت غلتشی در راستای محور x نسبت به محورهای y و z بوده است. بیشتر بودن مقادیر نیروی بحرانی برای ذرات دی.ان.ای. نسبت به پلاکت از دیگر نتایج این پژوهش بوده است. با مقایسه نتایج حاصل از آزمایش تجربی و شبیه‌سازی‌های انجام شده، مقدار تقریبی۳۲۵ کیلو پاسکال به‌عنوان مدول یانگ سلول سرطانی معده محاسبه شده است. با توجه به تأثیر اصطکاک بر نیرو و زمان بحرانی در این پژوهش مدل‌های اصطکاکی متفاوت ازجمله کولمب، لاگره و اچ.کا. در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفته‌اند [11].

تان و همکاران یک روش محاسباتی برای مدل‌سازی و تجزیه‌وتحلیل سیستم مکانیکی صلب مسطح با اصطکاک لغزش چسبنده را ارائه کرده‌اند. در این کار، مدل اصطکاک لاگره، که اثر Stribeck و ویژگی‌های فنر مانند را برای چسبندگی نشان می‌دهد، برای تخمین اصطکاک استفاده شده است. نتایج نشان می‌دهد که مکانیسم مبتنی بر مدل اصطکاک LuGre ویژگی‌های اتلاف انرژی بهتری دارد، در حالی که در بسیاری از موارد پدیده‌های چسبندگی سطوح در تماس وجود دارد. هنگامی که سرعت نسبی صفر یا نزدیک به صفر است، نیروی تماس مکانیسم بر اساس مدل اصطکاک LuGre به‌طور قابل توجهی کمتر از آن بر اساس مدل اصطکاک کولن اصلاح شده است. اندازه فاصله و ضریب اصطکاک به وضوح بر رفتار دینامیکی مکانیسم تأثیر می‌گذارد [12].

میرزالو و همکارانش بیان نموده‌اند که مطالعه خواص مکانیکی بافت‌ها می‌تواند به عنوان نشانگرهای زیستی برای تشخیص زودهنگام سرطان و کمک به درمان‌های جدید در نظر گرفته شود. در این مطالعه، مدول یانگ بافت سرطان سینه MCF-7 با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM) با اندازه‌گیری نیروی برهم‌کنش نمونه و انجام شبیه‌سازی استخراج شده است. نمودار نیرو- فرورفتگی با میانگین‌گیری نتایج تجربی رسم شده است. در این مقاله مدول الاستیسیته بافت سرطان سینه با مدل‌های پیچیده‌ای مانند DMT، MD، BCP و SUN استخراج شده است. با مقایسه نتایج تجربی و نظری و با تغییر مقدار مدول یانگ فرضی در مدل‌های تماس کروی، مدول یانگ بافت سرطانی بین ۳۰۰ تا ۴۰۰ پاسکال در نظر گرفته شده است. هندسه سلول نیز کروی در نظر گرفته شده است [13].

خواص بیومکانیکی سلولی بینش‌های اساسی را در مورد عملکردهای بیولوژیکی در مورد سلامت و بیماری ارائه می‌دهد. اندازه‌گیری‌های فعلی خواص بیومکانیکی سلول‌ها نیاز به تماس فیزیکی با سلول‌ها یا بارگذاری اولیه روی سلول‌ها دارد. یانگ و همکاران میکرو ویسکوالاستوگرافی فوتوآکوستیک (PAMVE) را توسعه داده که از ویژگی‌های فاز پاسخ فوتوآکوستیک (PA) برای نقشه‌برداری خواص مکانیکی سلولی به روشی بدون بار استفاده می‌کند. PAMVE اندازه‌گیری ویسکوالاستیسیته موضعی را روی ماکروفاژها و گلبول‌های قرمز با مقیاس میکرومتری انجام می‌دهد. علاوه بر این، PAMVE می‌تواند با موفقیت سلول چربی و سلول ماهیچه اسکلتی را به دلیل تفاوت در خواص بیومکانیکی مرتبط با ترکیب آن‌ها شناسایی کند. PAMVE یک گزینه غیر قابل جایگزین برای بررسی خواص مکانیکی سلولی مشخص است که امکان مطالعه مکانوبیولوژی سلولی و پاتوفیزیولوژی را بازخواهد کرد [14].

طاهری به منظور یافتن مطلوب‌ترین مقدار نیرو و زمان بحرانی در نانومنیپولیشن بافت سرطانی، با هدف کاوش سطح و به دست آمده آوردن اطلاعات مربوط به بافت سرطانی معده با کمترین آسیب، شبیه‌سازی دوبعدی نانومنیپولیشن انجام شده است. نمودارهای نیرو- زمان با توسعه مدل‌های اصطکاکی ساده و در نظر گرفتن مدل‌های اصطکاکی کارلسون- باتیستا، لمایتره- کارلسون و اف‌کاتی، ترسیم شده و مقادیر نیرو و زمان بحرانی محاسبه شده است. با استفاده از شبیه‌سازی با مدل اصطکاکی

اف.کا.تی، کمترین مقدار نیرو و زمان بحرانی به ترتیب برابر با ۰٫۴۵۳ نانو نیوتن و ۴۵ میلی‌ثانیه به دست آمده است. همچنین مقایسه این مقادیر با پژوهش‌های گذشته، نشان‌دهنده کاهش نیرو و زمان بحرانی نسبت به مدل اصطکاکی لاگره بوده است [15].

لپوراتی و همکاران برای بررسی خواص مورفولوژیکی و مکانیکی دو سلول 7 سرطان سینه انسان و HeLa (ii) کارسینوم دهانه رحم انسان از میکروسکوپ نیروی روبشی (scanning force microscopy) در ترکیب با میکروسکوپ کانفوکال دو رده سلولی نئوپلاستیک استفاده کرده‌اند. سلول‌های در محلول بافر فسفات ((phosphate buffer solution (PBS) یا در هوا مورد مطالعه قرارگرفته‌اند و ویژگی‌های ویسکوالاستیک (شامل مدول یانگ) آن‌ها محاسبه شده است. این مدول تحت تأثیر رفتار چسبندگی و رشد بر روی سطوح زیر لایه خاص، مقدار متفاوتی داشته است [16].

طاهری و فرجی بیان نموده‌اند که مطالعه کاربردی بر روی بافت‌های سرطانی به منظور درمان تنها با شناخت کامل سلول‌های سرطانی و سالم از نظر ساختار مکانیکی، شیمیایی و هندسی امکان‌پذیر است. حساسیت بالا در جابه‌جایی بافت‌های سلولی و آسیب‌پذیری آن‌ها در هنگام اعمال نیروهای بزرگ منجر به مدل‌سازی بهینه فرایند شده است. در مرحله اول دستکاری، نیروی وارد شده به تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی باید بر نیروهای مقاومتی مانند اصطکاک غلبه کند. بررسی‌ها در فاز اول دستکاری نانو و در سه بعد انجام شده است. نیروی بحرانی و زمان برای هر سه مدل اصطکاک پرسون با مقایسه نیروهای اعمال شده در هر سه جهت حرکت و نیروی حاصل محاسبه شد و برای اطمینان از نتایج این شبیه‌سازی، بررسی‌های لازم انجام شده است. در نهایت نتایج نشان داده است که کمترین مقدار مربوط به مدل سوم اصطکاک پرسون با مقادیر ۹۳ نانو نیوتن برای نیروی بحرانی و ۷۸ میلی ثانیه برای زمان بحرانی است [17].

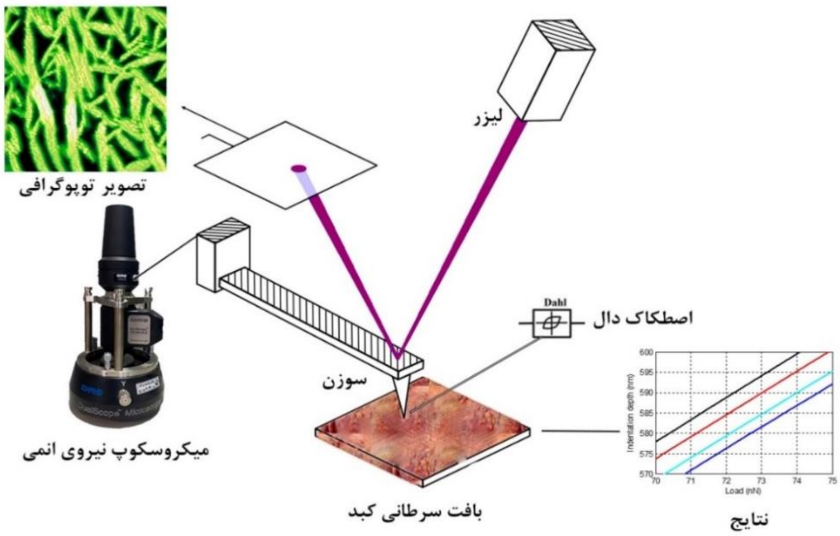
ذاکری و فرجی با اســتفاده از مدل تماس چندنقطه‌ای رفتار دینامیکی یک ذره نانو بر روی سطح ناهموار در فشار بر اساس میکرو سکوپ نیروی اتمی را مدل سازی و شبیه سازی کرده‌اند. همچنین به شبیه سازی دینامیک ذرات با شعاع‌های ۵۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ نانومتر در حرکت بر روی لا یه های ناهموار مختلف، با فرض تماس‌های چندنقطه‌ای، نقطه‌ای منفرد و تماس‌های سطح صــاف پرداخته‌اند. نتایج نشــان داد که مدل تماس چندنقطه‌ای، به‌ویژه در شعاع‌های کوچک زبری، تأثیر اساسی در تعیین نیروی بحرانی دارد. علاوه بر این، فرض مســـطح بودن یا نقطه تماس منفرد منجر به خطای قابل توجهی برای تخمین نیروی بحرانی می شود. نتایج نشان داده که پروفیل‌های سطح ناهموار و توزیع زبری عوامل بســـیار مهمی در تعیین تعداد نقاط تماس بوده و میزان تخمینی نیروی بحرانی را تغییر داده‌اند. به طور کلی نیروی بحرانی به دســت آمده بر اســاس مدل تماس چندنقطه‌ای جدید در مقایسه با مدل‌های مبتنی بر سطح صاف و مدل تماس نقطه منفرد به ترتیب کاهش و افزایش داشته است [18].

کورایم و همکاران با توجه به کاربرد نانو دست‌کاری با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی، دو مرحله تماس در نانودستکاری ذرات میکرو/نانو استوانه‌ای طلا مورد بررسی قرار داده‌اند. مرحله اول تماس میکرو/نانو ذرات بستر با استفاده از پنج مدل هرتز، لوندبرگ، داوسون، نیکپور و هیوپریچ و مرحله دوم تماس نوک تیرک با میکرو/نانو ذرات با مدل‌های تماس هرتز و JKR انجام شده است. نتایج نشان داده است که افزایش زاویه رأس نوک در امتداد محور z منجر به کاهش عمق نفوذ و میزان تغییر شکل بین ذرات و بستر می‌شده که مدل لوندبرگ کمترین میزان و مدل نیکپور بیشترین میزان کاهش را نشان داده است [19].

این پژوهش با هدف مطالعه و بررسی بر روی بافت سرطانی کبد به جهت شناسایی خواص مکانیکی و مدول یانگ آن می‌باشد. در این بررسی منحصرا از مدل‌های اصطکاکی دال، انتگرال‌گیری بازنشانی و مدل‌های بلیمن و سورین استفاده شده است. استخراج مدول یانگ ابتدا به صورت تجربی و با استفاده از نانوابزار میکروسکوپ نیروی اتمی انجام شده است. در انتها نیز نتایج حاصل از شبیه‌سازی‌های تئوری با نمودارهای تجربی مقایسه شده است. در نتیجه مقایسه و تطبیق این دو دسته نمودار موجب تعیین مدول یانگ بافت سرطانی کبد شده است. نوآوری این پژوهش، استفاده از مدل‌های اصطکاکی مختلف برای اولین بار در بررسی خواص مکانیکی بافت سرطانی کبد و استخراج مدول یانگ آن می‌باشد.

مدل‌سازی

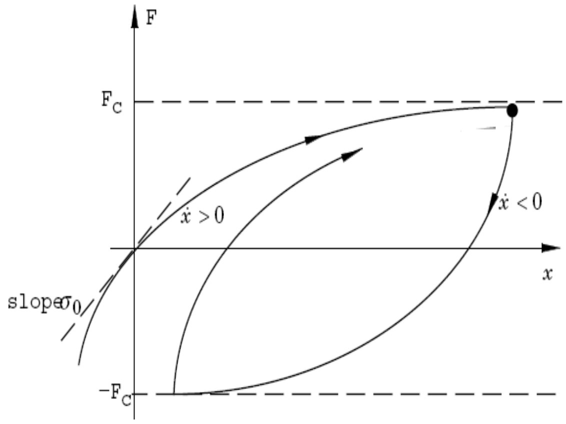
در این بخش به بررســـی و تشــریح معادلات حاکم بر برخی از مدل‌های مختلف ا صطکاکی موجود در مقالات پرداخته شده و روابط و موارد کاربرد آن‌ها ت شریح شده ا ست. فرایند کلی این پژوهش در شکل (۱) آورده شده است.



شکل ۱ چکیده گرافیکی پژوهش

مدل دال (Dahl)

مدل دال برای هدف شبیه‌سازی‌های سیستم‌های کنترلی با اصطکاک توسعه یافته است. نقطه شروع مدل دال چندین آزمایش روی اصطکاک در سروو سیستم‌ها با بلبرینگ بود. یکی از این یافته‌ها این بود که اصطکاک بلبرینگ خیلی شبیه اصطکاک جامد عمل می‌کند. این آزمایش‌ها نشان می‌داد که مواد ثابتی بین سطوح وجود دارد، دال یک مدل نسبتا ساده را که برای سیستم‌های شبیه‌سازی با اصطکاک بلبرینگی به کار می‌رفت، توسعه داد [20].



شکل ۲ نیروی اصطکاکی به‌عنوان تابعی از جابه‌جایی در مدل دال [20]

نقطه شروع برای مدل دال منحنی تنش- کرنش در مکانیک جامد کلاسیک است (شکل ۲). وقتی در معرض تنش قرار گیرد، نیروی اصطکاک به تدریج افزایش یافته تا شکست رخ دهد. دال منحنی تنش- کرنش را با معادلات مختلف مدل کرد. اگر x جابه‌جایی، F نیروی اصطکاک و F_c نیروی اصطکاک کولمب با شد، آنگاه مدل دال به صورت معادله (۱) خواهد بود [21].

$$\frac{dF}{dx} = \sigma(1 - \frac{F}{F_c}\,\mathrm{sgn}\,v)^{\alpha} \qquad (۱)$$

که σ ضریب سختی و α پارامتری است که شکل منحنی تنش- کرنش را تعیین می‌کند. مقدار α معمولا برابر ۱ در نظر گرفته می‌شود. مقادیر بیشتر یک منحنی تنش- کرنش با خمیدگی بیشتر خواهد داد. اصطکاک $|F|$ هیچ‌گاه بیشتر از F_c نخواهد شد اگر مقادیر اولیه آن به‌صورت $|F(0)| < F_c$ باشد [22].

توجه شود که در این مدل نیروی اصطکاک تنها یک تابع از جابه‌جایی و نشانی از سرعت است، این دلالت بر این دارد که نیروی اصطکاک تنها وابسته به موقعیت است. این به اصطلاح عدم وابستگی سرعت یک خاصیت مهم این مدل است و امکان اینکه این تئوری عملگر هیسترزیس را به کار گیرد فراهم می‌کند [20-23].

برای به د ست آوردن یک مدل وابسته به زمان دال پیشنهاد کرد که:

$$\frac{dF}{dt} = \frac{dF}{dx}\frac{dx}{dt} = \frac{dF}{dx}v = \sigma\left(1 - \frac{F}{F_c}\,\mathrm{sgn}\,v\right)^{\alpha} v \qquad (۲)$$

این مدل یک حالت عمومی از اصطکاک معمولی کولمب است. مدل دال نه اثر استریبک را که یک پدیده وابسته به‌سرعت

است، در برمی‌گیرد و نه اثر استیکشن (Stiction) را و این موارد انگیزه‌های اصلی برای گسترش مدل است. برای α =۱ مدل دال می‌شود:

$$\frac{dF}{dt} = \sigma v - \frac{F}{F_c}|v| \quad (۳)$$

با در نظر گرفتن $F = \sigma z$ مدل می‌تواند بدین صـــورت نوشته شود:

$$\frac{dz}{dt} = v - \frac{\sigma v}{F_c} \quad (۴)$$

مدل انتگرال‌گیری بازنشانی (Reset Integrator)

هازیگ و فریدلند همچنین مدل انتگرال‌گیری بازنشانی، را در مقاله مشابهی ارائه داده‌اند. این مدل می‌تواند به‌عنوان تلاشی برای امکان محاسباتی شدن مدل زبری در نظر گرفته شود. به جای گسیختن یک زبری پیوند با جلوگیری از افزایش کرنش در نقطه شکست، ثابت نگه داشته می‌شود. این مدل یک حالت اضافی برای تعیین کرنش در پیوند به کار می‌برد، که بدین‌صورت مدل شده است.

$$\frac{dz}{dt} = \begin{cases} 0 & \text{if } (v > 0 \text{ and } z \geq z_0) \text{or } (v < 0 \text{ and } z \leq -z_0) \\ v & \text{otherwise} \end{cases} \quad (۵)$$

نیروی اصطکاک بدین‌صورت داده شده است.

$$F = (1 + a(z))\sigma_0(v)\, z + \sigma_1 \frac{dz}{dt} \quad (۶)$$

که $\sigma_1 \frac{dz}{dt}$ ترم میرایی است که تنها در هنگام لغزش فعال است. ضریب میرایی می‌تواند انتخاب شود تا یک میرایی نسبی مطلوب در نتیجه سیستم فنر- جرم- دمپر بدهد. استیکشن با تابع $a(z)$ به دست می‌آید، که بدین صورت است.

$$a(z) = \begin{cases} a, & \text{if } |z| < z_0 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (۷)$$

اگر $|z| < z_0$ مدل لغزش را هنگامی که نیروی اصطکاک تابعی از z است، شرح می‌دهد. هنگامی که تغییر شکل به ماکزیمم مقدار z_0 می‌رسد، متغیر z ثابت می‌ماند و نیروی اصطکاک تا هنگامی که $a(z)$ صفر شود، افت پیدا می‌کند. نیروی اصطکاک وقتی که لغزش تابع دلخواهی از سرعت است با $\sigma_0(v)$ داده شده است. مدل انتگرال‌گیری بازنشانی در شبیه‌سازی خیلی کاراتر از مدل زبری است، ولی نسبت به z غیر پیوسته است و بررسی $|z| < z_0$ ضروری است [24].

مدل‌های بلیمن و سورین (Bliman and Sorine)

بلیمن و سورین [25-27]، یک گروه مدل‌های دینامیکی را در سری مقالاتشان توسعه داده‌اند. پایه این مدل بر بررسی‌های تجربی است. نرخ تنش بلیمن و سورین غیر مستقل است. بزرگی اصطکاک تنها به $\text{sgn}\, v$ و متغیر فاصله‌ای s است که بدین صورت تعریف می‌شود.

$$s = \int_0^t |v(\tau)| d\tau \quad (۸)$$

لذا در مدل‌های بلیمن و سورین، اصطکاک تنها تابعی از مسیر است و بستگی به اینکه سیستم با چه سرعتی در طی مسیر حرکت می‌کند، ندارد. این به‌کارگیری تئوری الگانت (Elegant theory) در عملگرهای هیسترزیس را امکان‌پذیر می‌سازد. مدل‌ها به‌عنوان سیستم‌های خطی از متغیر فاصله‌ای s ارائه شده‌اند.

$$\frac{dx_s}{ds} = A\, x_s + Bv_s \quad (۹)$$

$$F = C\, x_s \quad (۱۰)$$

متغیر $v_s = \text{sgn}(v)$ نیاز به یافتن علامت صحیح دارد. بلیمن و سورین مدل‌هایی با پیچیدگی مختلف دارند. اولین مرتبه این مدل بدین صورت است.

$$A = {}^{-1}/_{\varepsilon_f}\ , B = {}^{f_1}/_{\varepsilon_f} \text{ and } C = 1. \quad (۱۱)$$

این مدل می‌تواند بدین صورت نوشته شود.

$$\frac{dF}{dt} = \frac{dF}{ds}\frac{ds}{dt} = |v|\frac{dF}{ds} = {}^{f_1}/_{\varepsilon_f}\left(v - |v|\frac{F}{f_1}\right) \quad (۱۲)$$

که معادل مدل دال است با $F_c = f_1$ ، $\sigma = {}^{f_1}/_{\varepsilon_f}$ و $\alpha = 1$. این مدل نخست استیکشن و قله‌های اصطکاکی را نمی‌دهد. این مدل می‌تواند با مدل نوع دوم دست یافته شود.

$$A = \begin{pmatrix} -1/(\eta\varepsilon_f) & 0 \\ 0 & -1/(\varepsilon_f) \end{pmatrix} \qquad (۱۳)$$

$$B = \begin{pmatrix} f_1/(\eta\varepsilon_f) \\ f_2/(\varepsilon_f) \end{pmatrix} \text{ and } C = (1 \;\; 1), \qquad (۱۴)$$

که $f_1 - f_2$ مربوط به اصطکاک جنبشی است. مدل می‌تواند به‌صورت موازی مرتبط با مدل سریع و آهسته دال نشان داده شود. مدل سریع حالت پایدارتری از مدل آهسته دارد. نیروی مدل آهسته از نیروی سریع کم شده که منجر به استیکشن می‌گردد. نشان داده می‌شود که دو مدل نخست و دوم اتلافی می‌باشند. بلیمن و سورن همچنین نشان داده‌اند که هنگامی که ε_f به سمت صفر می‌رود، مدل نوع اول مانند مدل کلاسیک اصطکاکی کولمب و مدل نوع دوم به عنوان مدل کلاسیک با اصطکاک کولمب و استیکشن رفتار می‌کند. اثر برابری با مدل دوم تنها در فاصله‌های معین بعد از شروع حرکت آشکار می‌شود. این بدین معناست که این هنگامی که سرعت کاهش می‌یابد، پدیدار نخواهد شد، همان گونه که اثر استریبک وجود دارد. قله‌های اصطکاکی معادل با استیکشن برای مدل دینامیکی است.

بررسی‌های تجربی

به‌منظور دستیابی به خواص مکانیکی بافت سرطانی کبد، بررسی‌ها به‌وسیله روبش با میکروسکوپ نیروی انجام شده است. به طور معمول بررسی بافت با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی، نیازمند آماده‌سازی بافت سرطانی و یا کشت آن می‌باشد. بافت جدا شده از بدن پس از قرارگیری و برش به ابعاد مد نظر، در محلول‌های نگه‌دارنده پارافین قرار داده شده است. به دنبال آن بافت مراحل خشک شدن و قرارگیری بر روی لام را پشت سر گذاشته است. در نتیجه قرارگیری لام در زیر میکروسکوپ، تصاویر توپوگرافی از بافت‌ها به وسیله نرم‌افزار مرتبط با دستگاه استخراج شده است. این تصاویر به‌صورت دوبعدی و سه‌بعدی بیانگر ارتفاع نقاط مختلف در سطح بافت می‌باشد. این اختلاف ارتفاع با تغییر رنگ و در بازه‌ای مشخص قابل مشاهده می‌باشد. شکل (۳) بیانگر تصویر توپوگرافی از بافت مورد مطالعه می‌باشد.

از دیگر کاربردهای میکروسکوپ نیروی اتمی می‌توان به نمودار نیرو- عمق نفوذ مستخرج از نرم‌افزار اشاره کرد. این نمودارها با بررسی بارگذاری مطلوب، از آسیب رساندن به بافت سلولی، ممانعت می‌کنند. همچنین استخراج این نمودار در دستیابی به هندسه سلول نیز مؤثر می‌باشد. شکل (۴) میانگین ارتفاع سطحی سلول را به‌صورت دوبعدی نمایش داده است.

استخراج و بررسی مدول یانگ به‌صورت تجربی

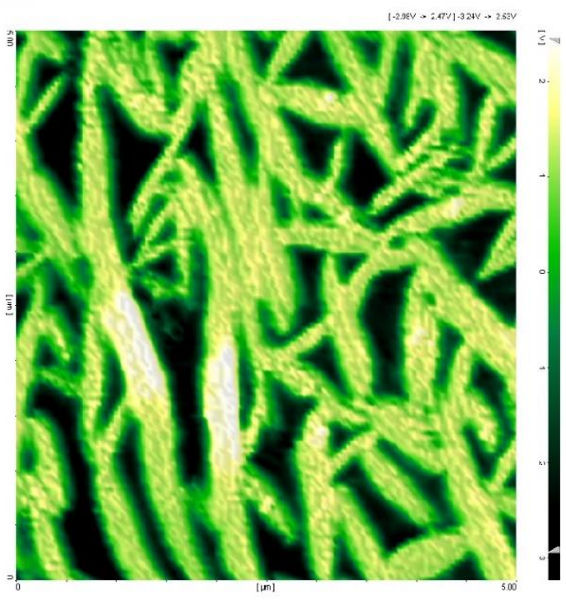
در ابتدا با آزمایش بر روی ۵ نقطه و در هر نقطه ۵ بار، با استفاده از میکرو سکوپ نیروی اتمی به نمودارهای نیرو برح‌سب عمق نفوذ تجربی دست‌یافته شده است. سپس با استفاده از این داده‌ها به ا ستخراج محدوده مدول الا ستی‌سیته بافت مورد نظر پرداخته شـده اســت. در شـکل (۵) میانگین بارگذاری‌ها و نتایج تجربی نیرو بر حسب عمق نفوذ نشان داده شده است.

شبیه‌سازی و استخراج مدول یانگ

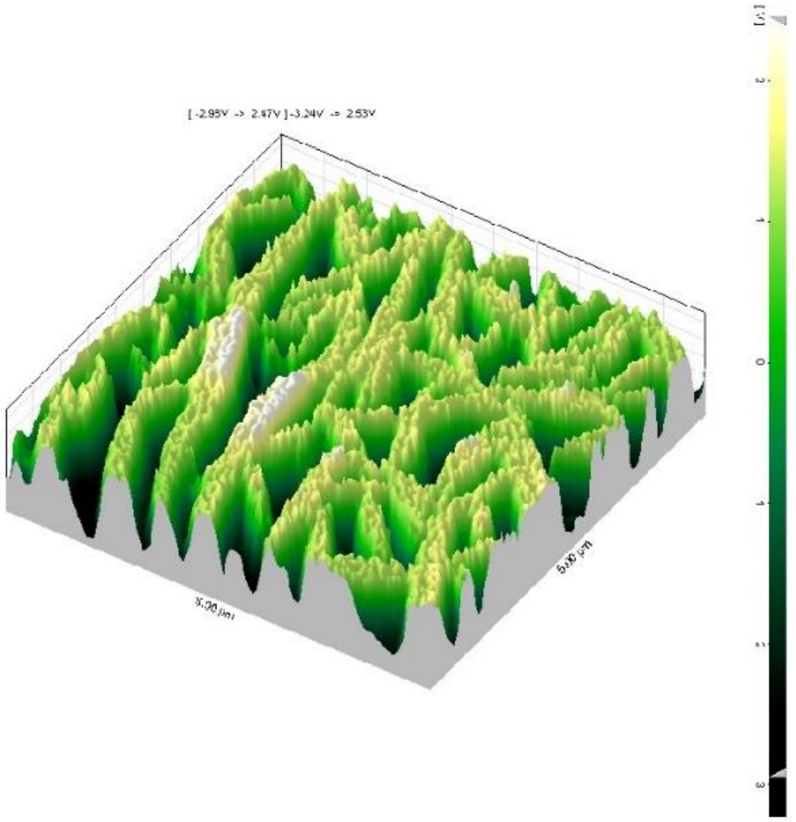
در این پژوهش به شبیه سازی فرایند جابه‌جایی در سطح بافت سرطانی کبد، از مدل‌های اصطکاکی دال، انتگرال‌گیری بازنشانی و مدل‌های بلیمن و سورین بهره گرفته شده ا‌ست. این نظریه‌ها بر ا ساس پارامترهای ماده و روابط نیرو- عمق نفوذ در را ستای بررسی خواص ماده یا بافت به کار برده شده است.

نتایج مدل دال

پیش از استخراج مدول یانگ با استفاده از مدل دال، با بررسی پژوهش‌های پیشین، محدوده انتخابی فرضی برای مدول یانگ پیدا شده است. سپس با در نظر داشتن این محدوده و همچنین میانگین مدول یانگ تجربی، بازه‌ای متناسب برای بافت و در نرم‌افزار متلب تعریف می‌شود. با توجه به شکل (۶)، مدول یانگ در محدوده ۰٫۸ تا ۱٫۷ کیلو پاسکال برای بافت سرطانی کبد به دست آمده است. همچنین این شکل به تطابق مدول یانگ در تعدادی از نقاط هر دو نمودار تجربی و تئوری اشاره دارد.

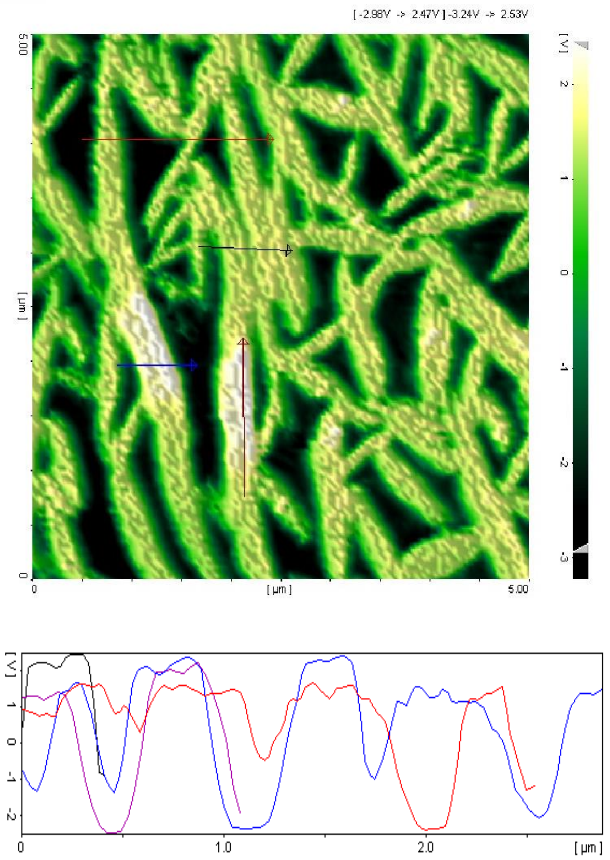


تصویر دوبعدی

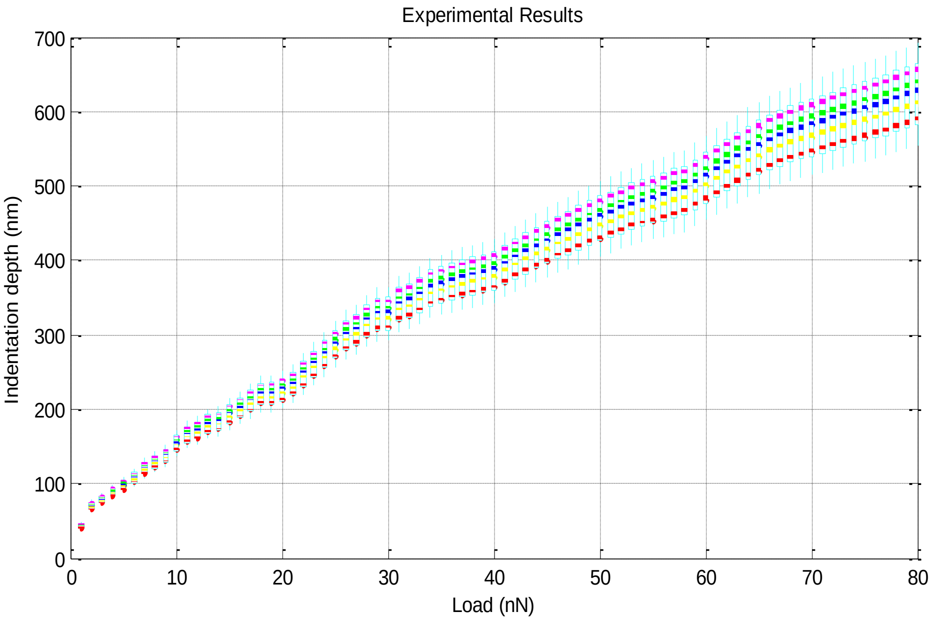


تصویر سه بعدی

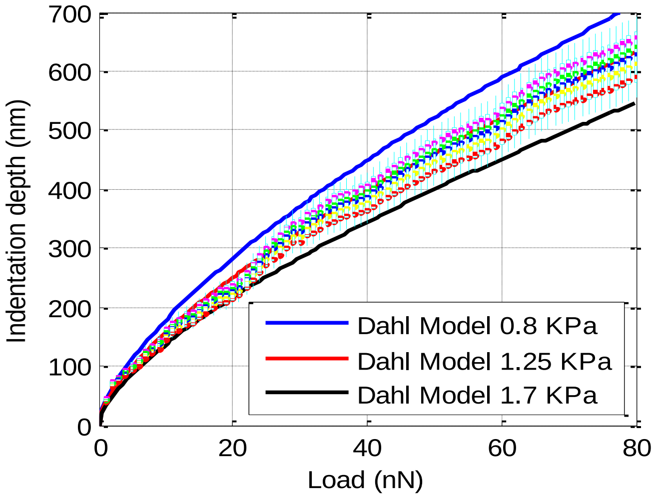
شکل ۳ توپوگرافی ثبت‌شده به وسیله میکروسکوپ نیروی اتمی



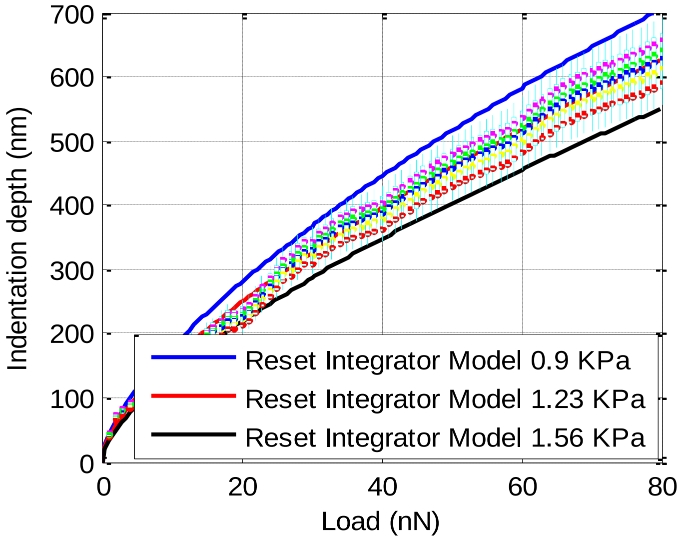
شکل ۴ میانگین ارتفاع بافت سلولی



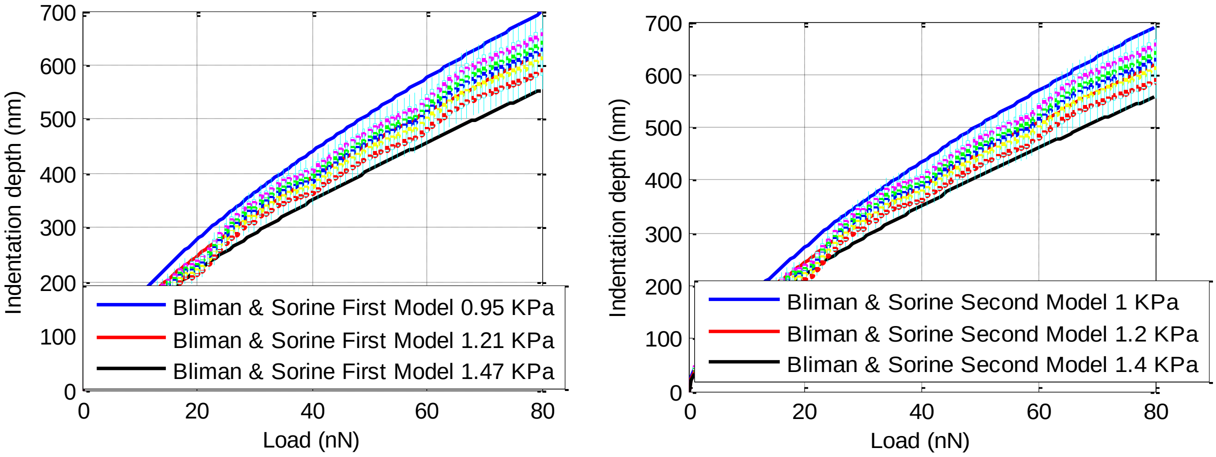
شکل ۵ نمودار تجربی نیرو- عمق نفوذ



شکل ۶ نمودار نیرو عمق نفوذ حاصل از مدل اصطکاکی دال



شکل ۷ نمودار نیرو عمق نفوذ حاصل از مدل انتگرال‌گیری بازنشانی



(الف) مدل اول بلیمن و سورین　　　(ب) مدل دوم بلیمن و سورین

شکل ۸ نمودار نیرو عمق نفوذ حاصل از مدل بلیمن و سورین

نتایج مدل انتگرال‌گیری بازنشانی

نمودارهای شبیه سازی به صورت تئوری و تجربی با استفاده از مدل بلیمن و سورین در شکل (۷) نشان داده شده است. مشابه حالت قبل، میانگین مدول یانگ با به کارگیری از این مدل ۰,۳۳±۱,۲۳ کیلو پاسکال محاسبه شده است. با توجه به شکل، نمودار حاصل از کار تجربی مابین این بازه قرار گرفته است.

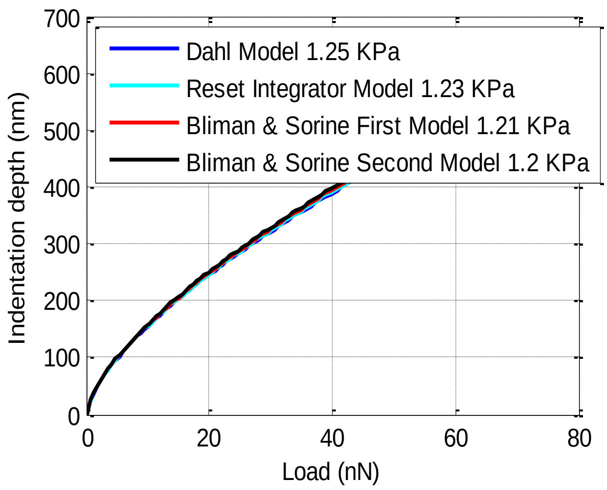
مدل‌های بلیمن و سورین

به‌کارگیری مدل‌های بلیمن و سورین در دو روش اول و دوم انجام شده است. در شکل‌های (۸-الف) و (۸-ب) به ترتیب نمودار مدول یانگ حاصل از مدل‌های بلیمن و سورین اول و دوم نشان داده شده است. محدوده مدول یانگ بافت سرطانی کبد با تشابه بسیار زیادی برای حالت اول بلیمن و سورین در بازه ۰/۹۵ تا ۱/۴۷ و برای حالت دوم ۱ تا ۱/۴ کیلو پاسکال استخراج شده است. در هر دوی این شکل‌ها، نمودار تجربی در مکانی تقریبا مطابق با میانگین مدول تئوری قرار گرفته است.

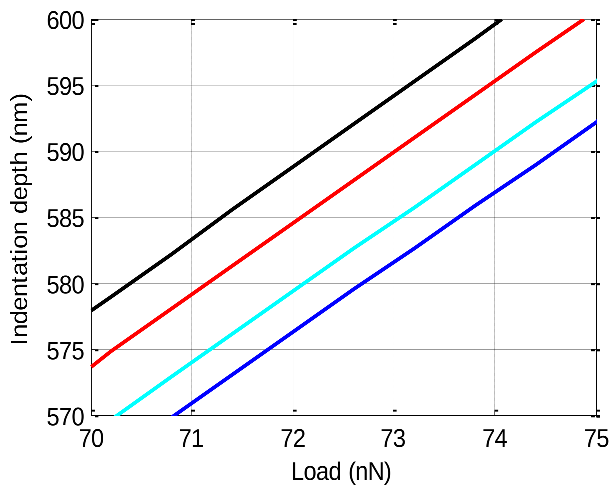
در نهایت مطابق شکل هر (۴) حالت از مدل‌های اصطکاکی مورد استفاده در این پژوهش، نشان داده شده است. با توجه به این شکل می‌توان به تشابه زیاد هر ۴ نمودار با یکدیگر اشاره کرد. به جهت مقایسه بهتر این نمودارها، در شکل (۹-ب) بازه بسته‌تری از این نمودار در نظر گرفته شده است که نشان‌دهنده تغییرات نیرو برحسب عمق نفوذ می‌باشد.

صحت‌سنجی نتایج

در این مقاله به بررسی محدوده مدول یانگ بافت سرطانی کبد با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی با به‌کارگیری از چهار مدل اصطکاکی دال، انتگرال‌گیری بازنشانی و مدل‌های بلیمن و سورین پرداخته شده است. در این پژوهش مدول به دست آمده از روش تجربی و روش‌های تئوری مقایسه شده است. نتایج نشان می‌دهد که مقایسه مقدار مدول یانگ تجربی و با استفاده از مدل دوم بلیمن و سورین محدوده نزدیک‌تری به یکدیگر دارند. بنابراین مقایسه، میزان متوسط مدول یانگ ۱/۲ کیلو پاسکال پیش‌بینی می‌شود. در شکل (۱۰) با بهره‌گیری از مرجع [28]، صحت پژوهش صورت گرفته قابل مشاهده می‌باشد. با توجه به این نمودار میزان مدول یانگ به دست آمده به پژوهش‌های گذشته نزدیک می‌باشد.

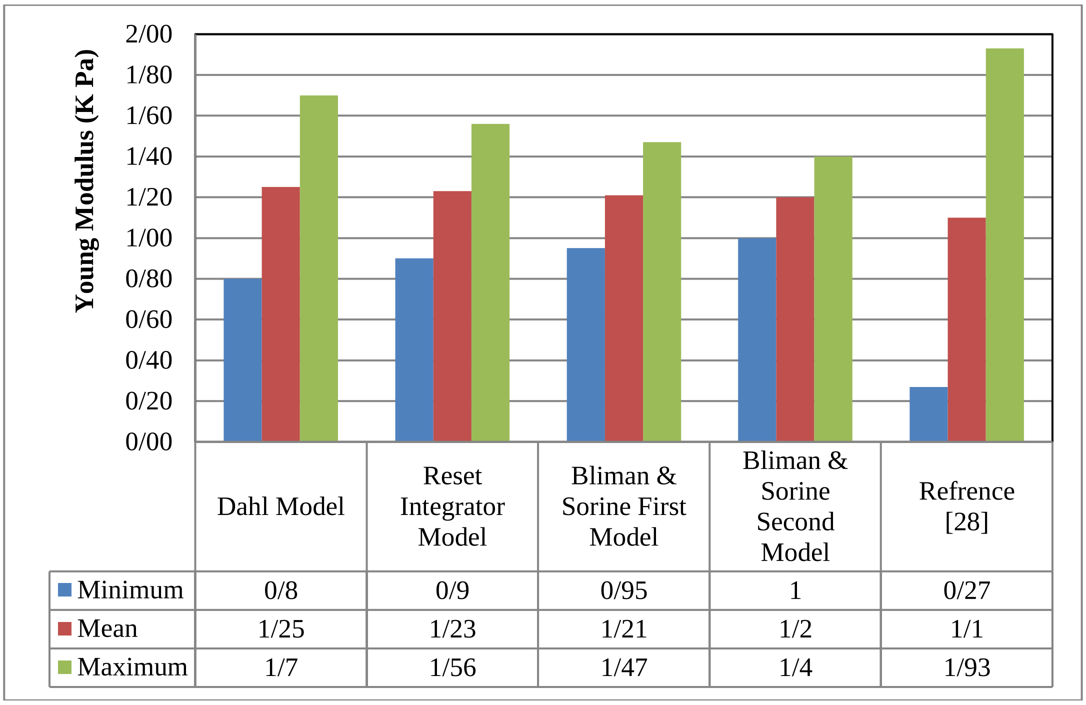


(الف) نمودار عمق نفوذ بر حسب نیرو



(ب) مقایسه جزئی نمودارها

شکل ۹ مقایسه نمودارهای تئوری نیرو- عمق نقوذ



	Dahl Model	Reset Integrator Model	Bliman & Sorine First Model	Bliman & Sorine Second Model	Refrence [28]
Minimum	0/8	0/9	0/95	1	0/27
Mean	1/25	1/23	1/21	1/2	1/1
Maximum	1/7	1/56	1/47	1/4	1/93

شکل ۱۰ نمودارهای صحت‌سنجی

نتیجه‌گیری

شناخت خواص مکانیکی بافت‌های سرطانی می‌تواند در پیشگیری از روند تکثیر و کنترل آن مؤثر باشد. استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی و به‌کارگیری از مدل‌های اصطکاکی گوناگون، مدول یانگ بافت را با نزدیک‌ترین و کمترین آسیب محاسبه می‌کند. در این پژوهش بافت سرطانی کبد با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی و مدل‌های اصطکاکی دال، انتگرال‌گیری بازنشانی و مدل‌های بلیمن و سورین، مورد بررسی قرار گرفته شده است.

هدف اصلی از این تحقیق بررسی میزان اثرگذاری مدل‌های اصطکاکی به کار رفته در میزان نیرو و عمق نفوذ بافت سرطانی کبد می‌باشد. در این پژوهش با توجه به اندازه‌گیری میزان مدول یانگ با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی، و در مقیاس نانو به محاسبه مدول یانگ به صورت تئوری پرداخته شد. در میان روش‌های مورد استفاده، مدل به دست آمده با استفاده از مدل بیلمن و سورین دارای دقت بیشتری می‌باشد. با توجه به شکل (۱۰)، اختلاف مینیمم و ماکزیمم در مدل بیلمن و سورین دارای مقدار کمتری بوده و تلرانس بسته‌تری داشته است. همچنین با مقایسه نمودارهای حاکم بر هر ۴ مدل و توجه به معادله (۱۴) می‌توان مشاهده کرد که این معادله پیچیدگی بیشتری داشته است. مطالعات در مقیاس نانو به دلیل اهمیت سطح به حجم، یازمند پیچیدگی بیشتری می‌باشد. بنابراین استفاده از مدلی با پیچیدگی روابط و به دنبال آن دقت بالاتر، مدول مطلوب‌تری را استخراج خواهد کرد.

فهرست علائم و اختصارات

علائم انگلیسی

نیروی اصطکاک	F
نیروی اصطکاک کولمب	F_c
اصطکاک جنبشی	$f_1 - f_2$
جابه‌جایی	x

علائم یونانی

تعیین‌کننده شکل منحنی تنش- کرنش	α
ضریب سختی	σ
ترم میرایی	$\sigma_1 \frac{dz}{dt}$

واژه‌نامه

میکروسکوپ نیروی اتمی	Atomic force microscopy

مدل بلیمن و سورین اول	Bliman & Sorine First Model	کم‌ترین پیک الاستیسیته	Lowest elasticity peak (LEP)
مدل دوم بلیمن و سورین	Bliman & Sorine second Model	جابه‌جایی نانوذرات	Nanomanipulation
		محلول بافر فسفات	Phosphate buffer solution (PBS)
مدل اصطکاکی دال	Dahl model		
میکروسکوپ نیروی اتمی	Force microscopy Atomic	مدل انتگرال‌گیری بازنشانی	Reset integragor model
هیسترزیس	Hysteresis		
میکروســکوپ نیروی اتمی نوع فرورفتگی	Indentation-type atomic force microscopy (IT-AFM)		

تقدیر و تشکر

مراجع

[1] J. Zemła, J. Danilkiewicz, B. Orzechowska, J. Pabijan, S. Seweryn, M. Lekka, “Atomic force microscopy as a tool for assessing the cellular elasticity and adhesiveness to identify cancer cells and tissues,” *Seminars in cell & Developmental Biology*, vol. 73, pp. 115-124, January (2018)

[2] F. Pillet, L. Chopinet, C. Formosa, É. Dague, “Atomic force microscopy and pharmacology: from microbiology to cancerology,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, vol. 1840, no. 3, pp. 1028-1050, (2014).

[3] Y. Kim, J. W. Hong, J. Kim, J. H. Shin, “Comparative study on the differential mechanical properties of human liver cancer and normal cells,” *Animal Cells and Systems*, vol. 17, no. 3, pp. 170-178, (2013).

[4] M. Tian, Y. Li, W. Liu, L. Jin, X. Jiang, X. Wang, Y.Shi, Z. Ding, Y. Peng, J. Zhou, J. Fan, Y. Cao, W. Wang, “The nanomechanical signature of liver cancer tissues and its molecular origin,” *Nanoscale*, vol. 7, no. 30, pp. 12998-13010, (2015).

[5] M. Taheri, A. Jabbari, Z. Eghdami, H. Faraji, T. Mollaei, “Experimental and theoretical investigation of Young's modulus of liver cancer tissue using rectangular, V-shaped and dagger cantilevers of an atomic force microscope,” *Journal of Solid and Fluid Mechanics*, vol. 13, no. 5, pp. 121-135, (2023).

[6] L. Huwart ,F. Peeters , R. Sinkus, L. Annet, N. Salameh, L.C. Beek, Y. Horsmans, B.E Van Beers, “Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography,” *NMR in Biomedicine*, vol. 19, vo. 2, pp. 173-179, (2006).

[7] M. Bernal, F. Chamming, M. Couade, J. Bercoff, M. Tanter, J. Gennisson, “In vivo quantification of the nonlinear shear modulus in breast lesions: *Feasibility study,” IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, vol. 63, no. 1, pp. 101-109, (2016).

[8] B. Zarei, S. Bathaee, M. Taheri, M. Momeni, “Second phase of nanomanipulation of particles by atomic force microscopy using Coulomb, HK, and LuGre Friction Models,” *Modares Mechanical Engineering*, vol. 19, no. 1, pp. 181-190, (2019).

[9] Y. Chen, L. Jiang, L. Qian, “AFM probe for measuring~ 10^{-5} ultra-low friction coefficient: Design and application,” *Friction*, vol. 12, no. 1, pp. 64-73, (2024).

[10] B. S. Kumar, “Recent advances and biophysical applications of atomic force microscopy in cancer research: An

overview,"*ChemRxiv*, (2024)

[11] M. Taheri, "Application of atomic force microscopy in critical force and critical time extraction of 2D manipulation for gastric cancer tissue with different friction models," *NANOSCALE*, vol. 9, no. 1, pp. 136-145, (2022).

[12] X. Tan, G. Chen, D. Sun, Y. Chen, "Dynamic Analysis of Planar Mechanical Systems With Clearance Joint Based on LuGre Friction Model," *Journal of. Computattional. Nonlinear Dynamics*, vol. 13, no. 6, pp. , (2018)

[13] M. Mirzaluo, F. Fereiduni, M. Taheri, M. Modabberifar, "Experimental extraction of Young's modulus of MCF-7 tissue using atomic force microscopy and the spherical contact models," *European Biophysics Journal*, vol. 52, no. 1, pp. 81-90, (2023).

[14] F. Yang, W. Chen, Z. Chen, "Photoacoustic micro-viscoelastography for mapping mechanocellular properties," *Journal of Biophotonics*, vol. 17, no. 1, (2024).

[15] M. Taheri, "Investigation of new friction models in two-dimensional manipulation of gastric cancer tissue," *Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics*, vol. 35, no. 2, pp. 1-16, (2023).

[16] S. Leporatti, D. Vergara, A. Zacheo, V. Vergaro, G. Maruccio, R. Cingolani, R. Rinaldi, "Cytomechanical and topological investigation of MCF-7 cells by scanning force microscopy," *Nanotechnology*, vol. 20, no. 5, (2009).

[17] M. Taheri, H. Faraji, "Extraction of force and critical time of three-dimensional manipulation of colon cancer tissue with different models of Persson friction," *Journal of Solid and Fluid Mechanics*, vol. 12, no. 6, pp. 113-123, (2023).

[18] M. Zakeri, J. Faraji, "Dynamic modeling of nano/microparticles displacement in multi-point contact based on the Rumpf model," *Modares Mechanical Engineering*, vol. 16, no. 8, pp. 120-130, (2016).

[19] M. Korayem, M. Taheri, H. Khaksar, S.H. Bathaee, "Using Micro/Nano Scale Contact Models in 3D Manipulation of Deformation of Au Particles Under Angular Effect," *Iranian Journal of Manufacturing Engineering*, vol. 7, no. 5, pp. 33-43, (2020).

[20] P. R. Dahl, "A solid friction model," *The Aerospace Corporation*, vol. 18, no. 1, pp. 1-24, (1968).

[21] P. Dahl, "Solid friction damping of spacecraft oscillations", *InGuidance and Control Conference*, pp. 1104, (1975).

[22] P. Dahl, R. Wilder, "Math model of hysteresis in piezo-electric actuators for precision pointing systems." Guidance and control, pp. 61-88, (1985)

[23] P. Dahl, "Solid friction damping of mechanical vibrations," *AIAA Journal*, vol. 14, pp. 1675–82, (1976).

[24] D. A. Haessig, B. Friedland, "On the modeling and simulation of friction," *ASME Journal of Dynamic Systems Measurement, and Control*, vol. 113, no. 3, pp. 354-362, (1991).

[25] P. A. Bliman M. Sorine, "Friction modeling by hysteresis operators application to dahl, stiction and stribeck effects," *Proc. of the Conference Models of Hysteresis*, pp. 10-19, (1991).

[26] P. A. Bliman M. Sorine, "A system-theoretic approach of systems with hysteresis Application to friction modeling and compensation," *Proceeding of the second European Control Conference*, pp. 1844–1849, (1993).

[27] P. A. Bliman M. Sorine, "Easy-to-use realistic dry friction models for automatic control," *Proceedings of the Third European Control Conference*, pp. 3788–3794, (1995).

[28] Y. Sun, H. Li, Q. Chen, Q. Luo, G. Song, "The distribution of liver cancer stem cells correlates with the mechanical heterogeneity of liver cancer tissue", *Histochemistry and Cell Biology*, vol. 156, no. 1, pp. 47–58, (2021).